

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1942

THESE

N°

260

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Charles BESDEL

Né le 12 Septembre 1897, à Paris.

8 JUIL 1942

Un Cholagogue végétal javanais :

LE TEMOE-LAWAQ

(Curcuma Xanthorrhiza - Roxburgh)

Président : **M. LOEPER**, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1940



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Charles BESDEL

Né le 12 Septembre 1897, à Paris.

Un Cholagogue végétal javanais :

LE TEMOE-LAWAQ

(Curcuma Xanthorrhiza - Roxburgh)

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1 9 4 0

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	Laignel-Lavastine.
	Gougerot.
	Guillain.
	Lemierre.
	Cuneo.
	Gosset.
	Gregoire.
	Lenormant.
	Velter.
	Chevassu.
	Couvelaire.
	Jeannin.
	Levy-Solal.
	Mocquot.
	Ombredanne.
	Harvier.
	Lemaître.
	Pierre Duval.
	M. Villaret.
	Troisier.
	Mathieu.
	Laubry.
	Clovis Vincent.
	N...
	Hazard.
	Mulon.
	Olivier.
	Sannie.
	Verne.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HALPHEN	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

PCUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.
GUENIOT	Pharmacologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCO	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ...		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Architecte

Officier de la Légion d'Honneur

A MA MERE

qui a tant fait pour moi

A MA FEMME, A MA FILLE.

A MON FILS

A MON FRERE

A TOUS MES PARENTS, A TOUS MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur LŒPER
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
de bien vouloir présider cette thèse.*

*En témoignage de ma respec-
tueuse et très profonde reconnais-
sance.*

Au Docteur LECLERC

Ancien Président de la Société de Thérapeutique
Rédacteur en Chef de *la Revue de Phylothérapie*
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a inspiré cette thèse et m'a
aidé de ses conseils.*

Ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur ROUVIERE

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur d'Anatomie

à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui m'a tant conseillé et aidé
dans cette science difficile.*

*Avec mes sentiments de gratitude
et de respectueuse admiration.*

A MES MAÎTRES

En souvenir des Stages

Le Professeur CUNEO

Le Professeur CARNOT

Le Professeur ABRAMI

Le Professeur GOUGEROT

Le Professeur GUILLAIN

Le Professeur LEMIERRE

Le Professeur LEMAITRE

Le Professeur CHEVASSUS

A Monsieur le Docteur DEVRAIGNE
Commandeur de la Légion d'Honneur
Chargé de Cours de Clinique annexe
à la Faculté de Médecine de Paris
Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière

*En souvenir de mon stage dans
son service, où j'ai puisé tant de
connaissances et de pratique obsté-
tricale, qu'il trouve ici l'expression
de ma reconnaissance et de mes
sentiments respectueux.*

Un Cholagogue végétal Javanais :
le Temoe Lawaq (*Curcuma xanthorrhiza* Roxburgh)

INTRODUCTION

D'incontestables et merveilleux succès ont dû, au cours des cinquante dernières années, être passés à l'actif des médicaments synthétiques; même en minimisant l'utilité des analgésiques, des anesthésiques locaux et des sympathicomimétiques d'origine chimique, les arsenicaux organiques hier, les sulfamides aujourd'hui, ont fait briller la chimiothérapie d'un éclat qui n'est pas près de s'éteindre. Nantis de la par une publicité massive, les découvertes des chiggarantie des brevets, lancés sur les marchés du monde mistes ont fait oublier les honnêtes et durables vertus des simples. Faire table rase du passé, se moquer du persévérant labeur des devanciers, taire la gloire d'hier pour magnifier celle d'aujourd'hui, ce fut la faiblesse de beaucoup. Et pourtant est-il cardiologiste qui puisse se passer de la digitaline et de l'ouabaïne, clinicien des régions chaudes qui n'utilise sans cesse quinine et émétine, médecin pitoyable à la trop grande douleur humaine qui n'ait besoin de la morphine,

gastro-entérologiste qui ne fasse usage de l'atropine? Et, par delà ces remèdes vraiment héroïques que sont les alcaloïdes et les glucosides, il y a la foule des drogues végétales dont l'empirisme a, au cours des siècles, vérifié l'exactitude.

L'art de guérir doit un grand merci à celui qui a renoué en France l'alliance de la botanique et de la thérapeutique et qui à la fois savant et poète, a fait revivre la phytothérapie. Très modestement nous avons été son élève et, sans ses conseils judicieux, sans sa bonté agissante, nous n'aurions pas pu réaliser ce travail consacré à l'étude d'une Zingibéracée javanaise, le Temoé Lawaq, qui se trouve être un des plus puissants cholalogues connus. Qu'il nous soit donc permis de dire au Docteur LECLERC, avec toute la modestie d'un cœur simple, notre pieuse reconnaissance. Et qu'à ce témoignage de gratitude, l'éminent thérapeute qu'est le Professeur LÆPER, veuille bien nous autoriser à joindre l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour le très grand honneur qu'il a daigné nous faire en acceptant la présidence d'une thèse qui aurait infiniment gagné — si les circonstances ne nous l'avaient interdit — à être faite dans son service.

CHAPITRE PREMIER (1)

ORIGINE BOTANIQUE DU TEMOE LAWAG

Signalons tout d'abord que Temoe Lawag est un vocable javanais dont la signification littérale est : racine jaune. Depuis des siècles, les populations malaises utilisent cette drogue dans les plus diverses affections hépatiques. L'écho de cette thérapeutique indigène parvint en Europe dès le ^{xvii}^e siècle et BONTIUS (2) donnait le Temoe Lawag comme un remède héroïque de la jaunisse et déclarait que, grâce à cette drogue, « l'humeur viciée qui est à l'origine de la maladie est chassée du corps à la fois dans l'urine et dans la sueur ».

(1) Nous remercions très vivement les Etablissements L. Ph. van Nierop, importateurs et producteurs de plantes médicinales, qui ont eu la bienveillance de mettre à notre disposition des rhizomes du véritable Temoe Lawag de Java (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). Nous avons employé soit la poudre de ces rhizomes, soit l'extrait hydro-alcoolique qu'on en retire.

(2) BONTIUS : *De medicina Indorum*, livre 3, chapitre 10, 1645.

On sait depuis fort longtemps que le Temoe Lawaq appartient à la famille des Zingiberacées et au genre *Curcuma*. Point n'est besoin de rappeler de façon trop étendue que l'on utilise certains *Curcuma* comme condiment et notamment pour préparer le « Carry » ou « Curry ». On sait aussi que la matière colorante extraite de certaines espèces de *Curcuma* sert à préparer un papier réactif qui permet de caractériser les substances alcalines. Enfin on n'ignore pas non plus que divers *Curcuma* sont connus pour fournir une fécule particulière dite « Arrow root » de l'Inde orientale. Mais, malgré la monographie fort bien faite des Zingibéracées que l'on doit au botaniste allemand SCHUMANN, il apparaît souvent très difficile de savoir à quelle espèce botanique de *Curcuma* on a affaire dans ces différents cas. On pouvait donc concevoir que la détermination botanique du Temoe Lawaq comportait de grandes difficultés et que l'accord était loin d'être fait sur ce simple problème de systématique.

D'après DIETERLE et KAISER, le Temoe Lawaq serait le *Curcuma domestica*. Pour ROBBERS (1) on emploierait, sous ce nom, aux Indes néerlandaises, les *Curcuma longa* et *Curcuma domestica*. Quant à GUTTENBERG (2), il a prétendu que le Temoe Lawaq cons-

(1) Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, t. 181, 1936, pp. 328-334.

(2) Zeitschrift f. d. ges. experiment. Medizin, t. 54, 1927, pp. 642-652.

tituerait une espèce particulière dont il n'a pas indiqué le nom d'auteur : *Curcuma magna*. Enfin la Pharmacopée hollandaise (3) déclare que notre drogue proviendrait du *Curcuma javanica* dont elle omet également de donner le nom d'auteur. Il serait prétentieux de notre part de vouloir faire ici une critique botanique des affirmations des différents auteurs. Cependant parce que la famille des Zingibéracées a été récemment l'objet de recherches de deux grands botanistes systématiciens : GAGNEPAIN en France (4), SCHUMANN en Allemagne (5), il nous est possible d'apporter sur cette question quelques précisions. Pour ces deux auteurs, le *Curcuma longa*, que LINNÉ a décrit dans la 1^{re} édition de son *Species plantarum* qui, comme on sait, marque le point de départ de la nomenclature botanique actuelle, serait absolument identique au *Curcuma domestica* que LOUREIRO a établi à la page 10 de son *Flora cochinchinensis*.

D'autre part, le *Curcuma magna* et le *Curcuma javanica* sont inconnus pour les deux monographies des Zingibéracées. On voit que le problème serait extrêmement compliqué si nous n'avions pas eu la chance

(3) *Codex medicamentorum neerlandicus*, p. 150 et p. 163, S. Gravenhage, 1936.

(4) *Flore générale de l'Indochine*, t. 6, p. 63, Paris, 1908.

(5) W. SCHUMANN : *Zingiberaceæ*, in A. ENGLER, *Das Pflanzenreich*, t. 4, fascicule 46, pp. 108-109 et p. 112, Leipzig, 1904.

de mettre la main sur un ouvrage hollandais peu connu de K. HEYNE (6). Dans cet ouvrage où 11 espèces de *Curcuma* de Java sont décrites par un botaniste qui a travaillé sur place et qui a pu avoir à sa disposition les magnifiques collections du Jardin de Buitenzorg, il est nettement précisé que le véritable Temoe Lawaq est fourni par le rhizome du *Curcuma xanthorrhiza* dont on trouve d'ailleurs la description botanique complète à la page 112 de l'ouvrage de SCHUMANN. Cette espèce est due au botaniste anglais ROXBURGH, qui l'a décrite pour la première fois à la page 25 de la 1^{re} édition (1820) de son *Flora indica*. On peut donc tenir pour certain que le véritable Temoe Lawaq provient d'une seule espèce de *Curcuma* : le *Curcuma xanthorrhiza*, et que si on a parfois introduit dans le commerce de la droguerie d'autres espèces de *Curcuma* à la place de celle-ci, il s'agit de succédanés et non point de la véritable drogue dont depuis des siècles les Javanais connaissent et utilisent les propriétés cholagogues.

(6) K. HEYNE : *De nuttige Planten van neerlandisch Indië*, 2^e édition, t. 1, pp. 495-502, Buitenzorg, 1927.

CHAPITRE II

ETUDE CHIMIQUE DU TEMOE LAWAQ

Si l'on doutait de la non identité du Temoe Lawaq et du *Curcuma longa*, on en aurait la preuve par la différence de constitution chimique de ces deux Zingibéracées.

Alors toutefois que la composition chimique du *Curcuma longa* a été l'objet d'essais déjà très anciens, puisque c'est à l'illustre inventeur de la quinine, PELLETIER (1), qu'on doit la première étude chimique de cette plante. Au contraire, ce n'est que tout récemment que l'on a entrepris l'analyse des rhizomes de *Curcuma xanthorrhiza*, c'est-à-dire du véritable Temoe Lawaq.

GUTTENBERG (2) a pu extraire du Temoe Lawaq

(1) PELLETIER : *Journal de Pharmacie*, t. 50, 1815, p. 259.

(2) GUTTENBERG : *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*, t. 54, 1927, pp. 642-652.

une huile essentielle et prouver que celle-ci contient une substance terpénique particulière, le « curcumène », qui fond à 140°.142°, a un pouvoir rotatoire de $-10^{\circ}5$, et a pour formule $C^{15}H^{24}$.

Cinq années plus tard, H. DIETERLE et Ph. KAISER ont, eux aussi, extrait du rhizome de Temoe Lawaq l'huile essentielle qu'il contient. Ils ont ensuite soumis cette huile essentielle à la distillation fractionnée dans le vide et ont obtenu trois fractions :

La première passant entre 80° et 120° ;

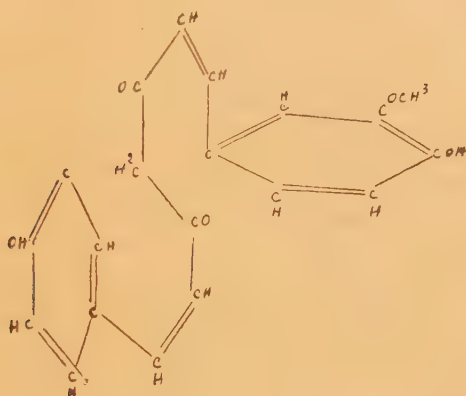
La deuxième passant entre 120° et 140° ;

La troisième entre 140° et 150°.

La première fraction redistillée a donné un corps qui passe à 80° qui a pour formule $C^{10}H^{16}O^5$, qui possède un pouvoir rotatoire de $-44^{\circ}10$ et qui a pu être cristallisé dans l'alcool à 60°. Ce produit n'est autre que le camphre dextrogyre. C'est, en effet, par erreur, ainsi qu'ils l'ont noté eux-mêmes dans leur 2^e Mémoire, que DIETERLE et KAISER avaient, dans leur 1^{er} Mémoire, donné comme lévogyre le camphre extrait par eux du Temoe Lawaq.

La partie moins volatile de la 1^{re} fraction fut mélangée à la 2^e fraction et distillée à nouveau. Les deux auteurs obtinrent ainsi entre 136 et 138° une huile ayant un pouvoir rotatoire de $-10^{\circ}5$ et dont la formule se révéla être $C^{15}H^{24}$. Ce produit, qui n'est autre que le curcumène antérieurement isolé par GUTTENBERG, est, d'après ces auteurs, la forme lévogyre

du cyclo-isoprène-myrcène dont, d'après RUZICKA et BOSCH (1), la formule est :

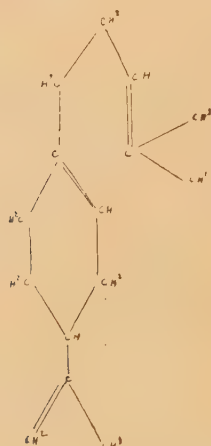


En outre, ils ont mis en évidence, dans l'huile essentielle de Temoe Lawaq, un alcool particulier : le para-tolyl-méthyl-carbinol. Au point de vue quantitatif, l'huile essentielle du Temoe Lawaq comprend : camphre, 1 % ; cyclo-iso-soprène-myrcène, 85 % ; para-tolyl-méthyl-carbinol, 5 %.

D'autre part, DIETERLE et KAISER, en extrayant au Soxhlet la drogue, ont pu obtenir à l'état cristallisé la matière colorante jaune (voir les pages suivantes), que certains auteurs ont considérée comme un des principes actifs de la drogue. Cette matière colorante,

(1) RUZICKA et BOSCH : *Helvetica chimica Acta*, t. 14, 1931, pp. 1336-1339.

qui se présente sous la forme de cristaux jaune-orangé qui fondent à 182° , a pour formule $C^{21}H^{20}O^6$, et est identique à la curcumine qui a été extraite à l'état pur du *Curcuma longa* L. par CIAMICIAN et SILBER (1), PERKIN (2), enfin MILOBEDZKA, KOSTANECKI et LAMPE (3) et dont on connaît, grâce à ces auteurs, la formule développée :



(1) CIAMICIAN et SILBER : *Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft*, t. 30, 1897, p. 192.

(2) PERKIN : *Journal of the chemical Society*, 1904, p. 63.

(3) MILOBEDZKA, KOSTANECKI et LAMPE : *Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft*, 1910, p. 2163.

CHAPITRE III

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU TEMOE LAWAQ

A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS.

Le premier Mémoire qui, à notre connaissance, ait été consacré à l'étude pharmacologique du Temoe Lawaq est celui de A. GUTTENBERG. D'après cet auteur, qui a étudié seulement l'action du curcumène, c'est-à-dire du terpène de formule $C^{15}H^{24}$ qu'il a isolé de l'huile essentielle de Temoe Lawaq, cette substance, introduite à dose forte dans l'estomac du chien ou du chat, provoque le vomissement. Mais, même en faisant un emploi prolongé de cette drogue chez ces animaux, on n'observe jamais l'apparition d'albumine ou de sucre dans les urines.

D'autre part, le curcumène rend très difficile et parfois même impossible la putréfaction de la viande. Il empêche aussi la fermentation du glucose par le *Saccharomyces cerevisiae*. Enfin il entrave le développement et tue même le *Straphylocoque doré*.

GUTTENBERG a également observé que les calculs

biliaires humains se dissolvent plus ou moins complètement dans le curcumène. Cette substance terpénique dissout 10 % environ de cholestérine pure, alors que le glycocholate de soude n'en dissout que 0,25 à 2,5 % et le taurocholate de soude de 0,25 à 2 %.

Chez l'animal, le curcumène, introduit dans l'estomac, se retrouve dans l'urine, en partie sous forme de dérivé glycuronique, en partie sous forme de curcumène.

Enfin GUTTENBERG a montré expressément que le curcumène n'a pas d'action sur la motilité intestinale. De toutes ses expériences, l'auteur a conclu que, par son action cholagogue et son pouvoir dissolvant de la cholestérine, le curcumène est indiqué chez l'homme à la fois dans l'ictère infectieux et la cholécystite calculieuse.

H. KALK et K. NISSEN (1) ont fait, eux aussi, des expériences sur l'animal en utilisant, d'une part, l'extrait total de Temoe Lawaq, d'autre part l'huile essentielle qu'on en retire, enfin la portion hydrosoluble de cette drogue. Ils admettent que l'action cholagogue est due à l'huile essentielle et plus encore à la portion hydrosoluble. Toutefois, sur les chiens qui ont subi une ligature du cholédoque et chez lesquels on a pratiqué une fistule de la vésicule biliaire, les auteurs

(1) H. KALK et K. NISSEN : *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1931, p. 1613, 1932, p. 778.

n'ont pas donné de précisions quantitatives.

En 1934, F. GRABE (2) a expérimenté diverses substances extraites du Temoe Lawaq chez des rats qui avaient subi une fistule biliaire et chez lesquels on enregistrerait l'écoulement de la bile, avec le compte-gouttes de GROBER. Les produits essayés étaient introduits dans l'estomac. Pour cet auteur, la curcumine — c'est-à-dire la substance colorante extraite du Temoe Lawaq — n'a pas d'effet. L'infusion aqueuse de la drogue n'a pas plus d'effets que de l'eau pure. A dose suffisante, l'extrait par l'éther du Temoe Lawaq provoque une augmentation de la bile. Mais c'est surtout l'huile essentielle et plus encore l'alcool que contient cette huile, c'est-à-dire le para-tolyl-méthyl-carbinol, qui déterminèrent chez l'animal une forte augmentation de l'excrétion biliaire. L'auteur en conclut donc que l'action cholagogue du Temoe Lawaq est dû au para-tolyl-méthyl-carbinol.

Deux ans plus tard, H. ROBBERS (1) a expérimenté, lui aussi, trois substances provenant du Temoe Lawaq, sur des chiens anesthésiés ayant subi une fistule du cholédoque et l'introduction dans cette fistule d'une canule reliée par l'intermédiaire d'un tube de verre avec une membrane de caoutchouc dont on enregis-

(2) F. GRABE : *Archiv experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, t. 176, 1934, pp. 673-682.

(1) H. ROBBERS : *Archiv experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, t. 181, 1936, p. 328.

trait optiquement les variations.

Avec le para-tolyl-méthyl-carbinol introduit dans l'estomac, la sécrétion s'est accrue de 2 à 8 fois et s'est maintenue entre 98 minutes et 2 heures. L'augmentation avait débuté de 6 à 25 minutes après l'introduction de la substance.

Avec le sel de sodium de la curcumine, c'est-à-dire de la substance colorante extraite du Temoe Lawaq, l'augmentation a varié à la suite de l'injection intraveineuse de cette substance de 135 à 1.280 %, a duré de 15 à 120 minutes et a commencé de 4 à 12 minutes après l'introduction du médicament.

Quant à l'extrait total de *Curcuma*, il a suffi d'en injecter dans l'estomac du chien 2 grammes pour que l'augmentation de l'écoulement biliaire varie entre 120 et 800 %, dure de 1 à 3 heures et commence après un temps de 7 à 28 minutes. Ces expériences sont en contradiction avec celles de KALK et NISSEN et celles de GRABE qui n'ont pas obtenu d'action cholagogue avec la matière colorante du Temoe Lawaq, mais KALK et NISSEN ont opéré sur le lapin dont le cholédoque était lié et n'ont par suite pas obtenu de réaction, cependant que GRABE expérimentait sur le rat blanc qui ne possède pas de vésicule biliaire.

ROBBERS en conclut que le Temoe Lawaq contient plusieurs substances ayant pour effet une expulsion de la sécrétion biliaire. Cette action est due en partie à la contraction de la vésicule biliaire, en partie à

l'hypersécrétion de la bile. L'hypersécrétion biliaire est due à l'huile essentielle. La matière colorante du Temoe Lawaq provoque une contraction de la vésicule biliaire et amène aussi une expulsion plus grande de la bile.

Pour être complet, nous devons mentionner une petite note de J. CHEVALIER (1). Cet auteur a expérimenté avec la matière colorante du *Curcuma*, c'est-à-dire la curcumine, et a constaté que, chez le chien chloralosé qui avait subi une fistule biliaire, l'injection intra-veineuse du sesqui-terpène de Temoe Lawaq augmente très nettement la sécrétion biliaire. D'autre part, en employant la méthode d'étude de l'intestin isolé du lapin, CHEVALIER a observé que la curcumine produisait une augmentation nette du tonus de cet organe ainsi qu'un renforcement marqué du péristaltisme intestinal. Enfin il dit avoir obtenu une augmentation du tonus et du péristaltisme de la vésicule biliaire.

(1) J. CHEVALIER : *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 1937, pp. 205-208.

B. — RECHERCHES PERSONNELLES.

Le premier problème qui se posait était de comparer non pas l'action des divers constituants que l'on peut extraire du rhizome de *Curcuma xanthorrhiza*, mais de rechercher si c'était la portion soluble dans l'eau ou la portion soluble dans l'alcool qui présentait l'activité la plus forte. Nous avons tout d'abord comparé cette activité en faisant état de l'action générale de l'extrait aqueux et de l'extrait alcoolique, chacun d'eux correspondant à 1 pour 8 de son poids de rhizome.

Pour l'extrait aqueux, on a soumis une partie de poudre de rhizome et 8 parties d'eau distillée à une décoction prolongée pendant une heure à la température du bain-marie, puis à une macération pendant 23 heures.

Pour l'extrait alcoolique, on a abandonné à la température du laboratoire, pendant 24 heures, une partie de poudre de rhizome et 8 parties d'alcool à 45°.

Bien entendu, ces deux extraits ont été, avant l'usage, soumis à la filtration, laquelle s'effectue, après décantation, sur Büchner sous pression réduite.

Les expériences destinées à montrer l'action générale des extraits de Temoe Lawaq ont été pratiquées sur des chiens anesthésiés par injection intra-veineuse de chloralose à la dose de 12 cent. par kg. Les chiens

anesthésiés ont été soumis à une vagotomie bilatérale puis à la respiration artificielle. Le volume du rein est enregistré au moyen d'un oncographe, tandis que la pression carotidienne l'était au moyen d'un manomètre à mercure.

Si l'on injecte dans la saphène d'animaux ainsi préparés l'extrait aqueux à 1 pour 8, on constate qu'à la dose de 0 cc. 10 par kg on détermine à peine un fléchissement presque indistinct de la pression carotidienne.

A la dose de 0 cc. 20 par kg, le fléchissement est plus marqué; pour 0.50 par kg, on a une légère hypotension qui n'atteint pas 1 cm. de Hg (fig. 2); pour 1 cc. par kg, l'hypotension atteint 16 mm. de Hg; pour 2 cc., elle atteint 25 mm. de Hg (fig. 3).

L'extrait aqueux à 1 pour 8 de *C. xanthorrhiza* est donc un hypotenseur, mais seulement à dose assez forte et encore dans ces cas ne détermine-t-il qu'une hypotension à la fois *progressive* parce qu'elle n'arrive que peu à peu à son niveau le plus bas et *temporaire* parce que la pression, après avoir atteint ce niveau le plus bas, remonte à son niveau normal.

Les faits sont bien différents avec l'extrait à 1 pour 8 de *C. xanthorrhiza* par l'alcool à 45°.

A la dose de 0 cc. 025 par kg, il n'y a pas de modification bien nette de la tension, sinon une très légère hypertension. Avec 0 cc. 1 par kg, l'hypotension est

nettement marquée et durable. En même temps le rein diminue de volume et son pouls est fortement atténué, ce qui est la preuve d'une action vaso-constrictive indéniable (fig. 4).

A la dose de 1 cc. par kg, l'extrait alcoolique abaisse très fortement la tension artérielle, puisqu'elle l'amène à 44 mm. de Hg environ au-dessous de son niveau initial. Cette hypotension est très persistante et ce n'est que très lentement que la pression artérielle revient à son niveau normal. Le rein montre ici encore une diminution de volume avec suppression du pouls qui témoigne de la vaso-constriction de cet organe (fig. 5).

Avec une dose de 2 cc. par kg. administré chez le chien qui a déjà reçu 1 cc. par kg, ce même extrait provoque une chute considérable de la pression artérielle qui aboutit très rapidement à la mort (fig. 6).

Chez un autre chien, l'extrait alcoolique s'est encore montré plus fortement hypotenseur. Il a suffi, en effet, de 0 cc. 1 par kg, pour produire une hypotension de 86 mm. de Hg qui s'est montrée persistante et s'est accompagnée d'une indubitable vaso-constriction rénale (fig. 7).

Il nous a paru intéressant de rechercher comment se comporte un animal qui respire normalement et dont, bien entendu, les vagues n'ont pas été coupées, quand on injecte dans ses veines l'extrait alcoolique de *C. xanthorrhiza*.

Nous avons ainsi pu constater qu'à la dose de 0 cc. 05 par kg, cet extrait n'a pas d'action manifeste sur un tel animal, mais à la dose de 0 cc. 5 par kg, il produit non seulement une hypotension marquée, mais encore une apnée assez prolongée après laquelle la respiration redevient normalement telle qu'elle était avant l'injection (fig. 8).

Injecté à la dose de 2 cc. par kg, ce même extrait a provoqué, chez un autre chien préparé comme le précédent, une hypotension considérable puisqu'elle a atteint 16 cm. de Hg, a persisté pendant longtemps et s'est accompagnée d'une apnée assez considérable (fig. 9).

Quelle était l'action du *C. xanthorrhiza* sur l'intestin de l'animal entier?, c'est ce que nous avons essayé de déterminer en utilisant la méthode dite du ballon, laquelle fait usage, comme on sait, d'un petit ballon de caoutchouc relié par l'intermédiaire d'une sonde de gomme et d'un tube de caoutchouc à une éprouvette de verre remplie d'eau dont la partie supérieure communique à son tour par un tube de caoutchouc avec un tambour enregistreur de Marey. Le petit ballon de caoutchouc est introduit — par une boutonnière pratiquée dans l'intestin grêle — à l'intérieur même de cet organe; l'intestin est ensuite recousu autour de la sonde de gomme portant le ballon de caoutchouc puis la paroi abdominale est recousue à son tour et, après un repos assez prolongé, l'enregistrement des contrac-

tions de la musculature circulaire de l'intestin grêle est commencé.

Avec cette méthode, nous avons pu constater par deux expériences que, déjà à la dose de 0 cc. 05 par kg. l'extrait alcoolique à 1 pour 8 de *C. xanthorrhiza* provoque une augmentation considérable du péristaltisme intestinal. Sous l'influence du produit, ce sont des contractions véritablement géantes qu'on peut enregistrer. Quant au tonus, il est peu modifié, de telle sorte qu'on peut admettre qu'il s'agit ici d'une substance dont l'action porte exclusivement sur le péristaltisme intestinal (fig. 10 et 11).

Pour étudier l'influence du *Curcuma xanthorrhiza* sur la sécrétion biliaire, nous avons utilisé la méthode de la fistule temporaire du cholédoque, telle que M. le Professeur CHABROL l'a employée pour ses beaux travaux sur les cholagogues.

Trois expériences ont été faites avec l'extrait aqueux à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza*. En voici les protocoles :

1° Chien de 18 kgs

Bile excrétée par 30 minutes :

Avant l'injection : 4 cc., 4 cc. 5, 4 cc. 5 (moyenne 4 cc. 3).

Après l'injection intraveineuse de 1 cc. d'extrait aqueux : 4 cc. 5, 7 cc., 8 cc., 8 cc., 6 cc., 5 cc., 4 cc.

2° Chien de 16 kgs

Bile excrétée par 30 minutes :

Avant l'injection : 5 cc., 4 cc., 4 cc. (moyenne 4 cc. 3).

Après l'injection intraveineuse de 1 cc. d'extrait aqueux : 6 cc., 8 cc., 8 cc. 5, 5 cc., 4 cc., 4 cc. 5.

3° Chien de 20 kgs

Bile excrétée par 30 minutes :

Avant l'injection : 2 cc. 5, 3 cc., 2 cc. 5 (moyenne 2 cc. 6).

Après l'injection intraveineuse de 1 cc. d'extrait aqueux : 3 cc., 4 cc. 5, 5 cc., 4 cc. 5, 4 cc., 4 cc., 3 cc.

Trois expériences ont été pratiquées avec l'extrait à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza* par l'alcool à 45°. Voici les résultats :

1° Chien de 20 kgs

Bile excrétée par 30 minutes :

Avant l'injection : 5 cc., 5 cc. 5, 5 cc. 5 (moyenne 5 cc. 3).

Après l'injection intraveineuse de 1 cc. d'extrait alcoolique : 6 cc., 18 cc., 28 cc., 30 cc., 26 cc., 16 cc., 8 cc., 5 cc., 4 cc.

2° Chien de 22 kgs

Bile excrétée par 30 minutes :

Avant l'injection : 6 cc., 5 cc., 5 cc. 5 (moyenne 5 cc. 5).

Après l'injection intraveineuse de 1 cc. d'extrait alcoolique : 5 cc., 12 cc., 14 cc., 18 cc., 10 cc., 8 cc., 5 cc. 5.

3° Chien de 17 kgs

Bile excrétée par 30 minutes :

Avant l'injection : 3 cc., 3 cc. 5, 2 cc. 5 (moyenne 3 cc.).

Après l'injection intraveineuse de 1 cc. d'extrait alcoolique : 4 cc., 10 cc., 16 cc., 21 cc., 24 cc., 14 cc., 7 cc., 3 cc., 3 cc. 5.

Si nous résumons ces expériences, nous arrivons à cette constatation qu'avec l'extrait aqueux l'augmentation maxima de la sécrétion biliaire l'a fait passer de 100 à 186, 198 et 192, cependant qu'avec l'extrait alcoolique cette augmentation l'a portée de 100 à 566, 327 et 800.

Ainsi donc, si l'on s'en rapporte à la moyenne de trois expériences, alors qu'avec l'extrait aqueux l'excrétion biliaire a à peu près doublé, elle a presque sextuplé avec l'extrait alcoolique.

On voit donc que, aussi bien par ses effets généraux que par son action cholagogue, l'extrait de *Curcuma xanthorrhiza* par l'alcool à 45° est beaucoup plus actif que l'extrait aqueux correspondant.

CHAPITRE IV

ETUDE THERAPEUTIQUE

C'est à Guttenberg qu'on doit — du moins nous le croyons — le premier essai thérapeutique du Temoe Lawaq (1). Un malade, atteint d'un ictère ayant résisté à toute thérapeutique, fut soumis à un drainage hépatique qui laissa subsister l'ictère et l'acholie des excréta. Après une administration pendant trois jours du sesqui-terpène du Temoe Lawaq de formule $C^{15}H^{24}$, il y eut émission de matières normalement colorées et *restitutio ad integrum*. D'après cet auteur, ce sesqui-terpène serait très indiqué dans les processus catarrhaux ou infectieux des voies biliaires ainsi que dans la lithiase biliaire.

L'année suivante, KOCH (2) utilisa avec de bons résultats dans les maladies du foie et de la vésicule

(1) A. GUTTENBERG : *Klinische Wochenschrift*, t. 5, 1926, pp. 1098-1099.

(2) KOCH : *Münchener medizinische Wochenschrift*, t. 74, 1927, p. 972.

biliaire une simple infusion de poudre de Temoe Lawaq. Il insista sur les succès qu'il avait constatés dans des cas de cholélithiase, cholécystite et obstruction de la vésicule biliaire. Il a pu d'ailleurs s'assurer sur lui-même de l'efficacité du Temoe Lawaq.

En 1931, KALK et NISSEN ont fait des essais thérapeutiques, d'une part avec l'huile essentielle et avec la portion soluble dans l'eau de cette drogue. D'après eux, l'action cholagogue serait liée non seulement à l'huile essentielle, mais encore à la portion soluble, cette dernière ayant leur préférence. Dans tous les cas où ils ont administré une solution dans l'eau d'un extrait obtenu en faisant bouillir dans de l'eau la poudre de Temoe Lawaq, ils ont observé non seulement une augmentation très grande de la teneur pour 100 en bilirubine, mais encore une augmentation considérable de la quantité de bile excrétée. Pour eux, le Temoe Lawaq aurait une action sur les contractions de la vésicule biliaire ainsi que sur la sécrétion biliaire elle-même.

En 1933, FRANQUELO (1) a étudié cliniquement l'huile essentielle de Temoe Lawaq, l'extrait éthéré de la drogue, enfin la matière colorante pure qu'on en extrait et qui d'ailleurs constitue la partie principale de l'extrait éthéré lui-même. Les essais avec

(1) FRANQUELO : *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1933, p. 524.

l'huile essentielle se sont montrés négatifs. Au contraire dans les 20 essais où on a employé l'extrait éthéré, 18 ont révélé une augmentation nette de la sécrétion biliaire. Enfin 5 essais pratiqués avec la matière colorante pure ont montré une augmentation de la sécrétion biliaire. FRANQUELO en conclut que c'est à la matière colorante seule que le Temoe Lawaq doit son activité.

En 1935 (1), le Docteur Henri LECLERC eut le très grand mérite d'expérimenter, pour la première fois en France, le Temoe Lawaq, qu'il employa sous forme d'infusion ou simplement sous la forme d'une poudre administrée en cachets. Deux ans (2) plus tard, il publiait de nouvelles observations obtenues non seulement avec l'infusion de la poudre, mais encore avec l'extrait alcoolique de la drogue. Ces observations, ainsi que celles que nous avons eues l'occasion de rédiger en collaboration avec le Docteur LECLERC, sont reproduites ci-dessous.

Dans l'intervalle des deux publications du Docteur LECLERC, PHILIPPE (3) a constaté que le sel de sodium de la matière colorante du Temoe Lawaq lui

(1) H. LECLERC : *Courrier médical*, n° 30, juin 1935.

(2) H. LECLERC : *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, t. 108, 1937, pp. 141-147.

(3) PHILIPPE : *Medizinische Klinik*, 1936, p. 360.

a fourni de grands succès dans les affections du foie et des voies biliaires

OBSERVATION I

(Docteur LECLERC)

Ictère catarrhal d'origine grippale.

Mademoiselle T. F., 35 ans, jouissant habituellement d'une bonne santé, est atteinte, à la suite d'un refroidissement, d'une bronchite grippale qui évolue normalement lorsque, au cinquième jour, elle est prise de frissons, de nausées et d'un prurit intense siégeant aux membres supérieurs, dans le dos et sur la poitrine. Bientôt on constate une coloration jaune de la peau avec teinte ictérique des conjonctives : l'urine est rare (500 gr. par jour), de couleur acajou et renferme une proportion notable de pigments biliaires, les selles décolorées ont l'aspect de mastic. Aux nausées succèdent des vomissements bilieux : le foie n'est pas augmenté de volume, mais la vésicule est douloureuse à la palpation. La langue est saburrale, l'anorexie totale : le prurit s'est étendu aux membres inférieurs et tourmente la malade au point de la priver complètement de sommeil. Au bout de cinq jours, pendant lesquels on met en œuvre, mais sans résultats, les médications classiques (hexaméthylène-tétramine, calomel, entéroclyse), on administre un infusé de *Curcuma xanthorrhiza* à 20 0/0 à la dose quotidienne de 300 grammes. Dès le second jour du traitement,

l'urine augmente de volume et devient moins rouge, les selles prennent une coloration jaune verdâtre, puis brun foncé, le prurit s'atténue pour cesser le troisième jour; le quatrième l'ictère est moins prononcé, et le cinquième se produisent une abondante émission d'urine d'aspect normal et une copieuse débâcle intestinale. La malade ne vomit plus, recommence à se nourrir le cinquième jour et entre bientôt en convalescence.

OBSERVATION II

(Docteur LECLERC)

Cholécystite chronique.

Madame J. B., 55 ans, est sujette, depuis la ménopause qui s'est produite à 49 ans, à des crises de cholécystite qu'exacerbent les moindres écarts de régime. A la suite d'une indigestion causée par un repas où figuraient une omelette et de la purée de pois agrémentée de lard frit, elle éprouva, le 15 juin 1934, une violente douleur à la région épigastrique avec irradiation vers la fosse sous-épineuse droite. Un examen pratiqué le jour même révéla une tuméfaction de la vésicule biliaire, dont la palpation était excessivement douloureuse, surtout dans les mouvements d'inspiration : le lobe gauche du foie débordait le rebord costal de trois travers de doigt. La température n'avait subi qu'une légère élévation (37°5 le matin, 38° le soir), mais il existait une oligurie manifeste et l'urine, d'un rouge foncé, contenait des pigments biliaires : l'examen bactériologique y révéla, en outre, la présence d'une flore microbienne abondante

constituée de colibacilles et d'entérocoques. Toute tentative d'alimentation était impossible par suite des vomissements qu'elle provoquait et c'est à peine si la malade pouvait tolérer quelques gorgées d'eau froide. Au bout de huit jours, pendant lesquels la situation n'avait fait qu'empirer, elle était très émaciée, présentait une teinte olivâtre, un facies dont les douleurs persistantes et une irréductible insomnie entretenaient l'aspect tragique. Il fallut à plusieurs reprises lui injecter de la morphine pour atténuer les violentes souffrances qui survenaient par crises. Les traitements habituels produisant peu d'effets, entravés, d'ailleurs, par une véritable intolérance gastrique, on prescrivit des cachets de poudre de *Curcuma xanthorrhiza* à la dose quotidienne de 0 gr. 40 par prises de 0 gr. 10 associées à 0 gr. 01 de poudre de belladone. Cinq jours de ce traitement fournirent une amélioration considérable : disparition de la tuméfaction et de l'algie vésiculaires, retour du foie à ses dimensions normales, avec émission d'urines abondantes et claires ne renfermant plus de pigments et cessation de la constipation qui existait depuis le début de la crise.

OBSERVATION III

(Docteur LECLERC)

Monsieur C. F., 45 ans, de tempérament neuro-arthritique, souffre depuis huit ans de troubles dyspeptiques caractérisés par du météorisme, du pyrosis, de la diarrhée post-prandiale, symptômes auxquels s'ajoute une douleur à type tardif qui d'abord fait poser le diagnostic

d'ulcus gastrique, mais qu'une cholécystographie a permis de rattacher à la présence de calculs. Il y a six mois, le malade fait une crise de colique vésiculaire sans ictère avec réactions douloureuses et défense musculaire très intense de l'hypochondre droit et de l'épigastre. La palpation révèle l'existence d'une vésicule distendue avec empâtement très net de la région sous-hépatique : la moindre pression exercée sur ces parties exacerbe les phénomènes douloureux dont le maximum siège au point de Murphy et qui atteignent leur paroxysme lorsque le malade vomit, ce qui lui arrive fréquemment à la suite de la simple absorption d'un peu d'eau ou de tisane. Ces douleurs s'étendent au carrefour caeco-appendiculaire et déterminent des spasmes tout le long du colon ascendant, spasmes accompagnés de ténésme et de l'évacuation de selles glaireuses et striées de sang. La température oscille entre 38° et 38°5, les urines sont peu abondantes, rouges et sédimenteuses : la langue est saburrale et le malade, incapable de se nourrir et privé de sommeil, maigrit à vue d'œil. Contre les symptômes inflammatoires du début, on commence par instituer un traitement antiphlogistique consistant en l'application de glace, en irrigations intestinales auxquelles on ajoute des suppositoires d'extraits d'opium et de belladone. La péricholécystite s'amende assez rapidement, mais la vésicule reste douloureuse et les autres symptômes persistent sans subir de modification appréciable. Le huitième jour de la maladie, on prescrit l'infusé de *Curcuma xanthorrhiza* à 20 0/0, à la dose quotidienne de 400 grammes. Dès le troisième jour du traitement, une détente très marquée se produit : la vésicule est moins

douloureuse, l'entérospasme s'atténue, aux émissions glaireuses succèdent quelques selles consistantes, l'urine dont le volume n'était que de 300 cc. augmente du double, se décolore et s'éclaircit, les vomissements sont plus rares; ils cessent complètement le sixième jour et le septième jour se produit une abondante exonération intestinale avec expulsion de plusieurs concrétions formées de cholestérine; le dixième jour, Monsieur C. F. recommence à se nourrir; la vésicule n'est plus douloureuse et se dérobe à la palpation; le malade, qui a continué l'usage du *Curcuma*, reprend sa vie normale le quinzième jour.

OBSERVATION IV

(Docteur LECLERC)

Cholestérolémie et cellulite.

Monsieur l'abbé J. de B., 40 ans, de constitution robuste, mais sujet, depuis longtemps, à des rhumatismes, a souffert, à la suite de travaux d'érudition nécessitant des veillées prolongées et un surmenage intellectuel intense, de douleurs aiguës siégeant au niveau des articulations tibio-tarsiennes; la palpation des parties malades révèle l'existence de nombreux noyaux de cellulite ayant le volume d'une noisette : quinze jours après leur apparition surviennent des troubles du même genre intéressant la région deltoïdienne droite et formant un véritable blindage, dont l'exploration provoque de vives souffrances qui s'irradient le long du nerf médian et déterminent dans les doigts une sensation

pénible de pesanteur, de pincement et de fourmillement comparable à de l'onglée. Le malade qui, jusqu'alors, n'avait jamais éprouvé de troubles digestifs, est pris de douleurs épigastriques survenant aussitôt après les repas et s'accompagnant de ballonnement, de salivation et de nausées : la constipation est opiniâtre et la diurèse souvent réduite de moitié. On constate une zone très sensible correspondant au point de Murphy et une légère augmentation des dimensions de la vésicule et du volume du foie : la tension maxima est de 18, la minima de 11. L'analyse du sang indique une élévation du taux de la cholestérine (3 gr. 25). Le malade est soumis à un régime lacto-végétarien et l'on pratique, au moyen d'une pommade au Lierre (Hédéryl), des massages destinés à morceler les nodules cellulitiques : en même temps on prescrit quatre fois par jour un cachet renfermant 0 gr. 05 de *Curcuma xanthorrhiza*, 0 gr. 25 de poudre de réglisse et 0 gr. 20 de magnésie hydratée. Vingt jours de ce traitement fournissent les meilleurs résultats : disparition complète de la cellulite, cessation des troubles gastro-hépatiques, rétablissement des fonctions intestinales, abaissement de la pression artérielle (Max. 14, min. 8 1/2) : un nouvel examen du sang indique une diminution marquée du taux de la cholestérine (1 gr. 50).

OBSERVATION V

(Docteur LECLERC)

Congestion du foie et cellulite.

Madame A. T., 52 ans, adonnée à la bonne chère, à l'usage exagéré de l'alimentation carnée qu'elle arrose

volontiers de boissons alcoolisées, notamment de ces mélanges chaotiques et incendiaires si appréciés de nos jours sous le nom de cocktails, souffrait depuis qu'elle avait atteint l'âge climatérique, de douleurs dans le bas-ventre avec irradiations vers la région sous-hépatique. A la suite d'une crise plus violente accompagnée de fièvre et de vomissements, on fit le diagnostic d'appendicite : l'appendicectomie, pratiquée pendant une période de détente, montra un appendice volumineux très vascularisé, avec un abcès en formation. Les suites opératoires furent normales mais, au bout de trois semaines, survint une jaunisse : le foie congestionné dépassait de 5 centimètres le rebord des fausses côtes; la palpation de la vésicule éveillait de vives douleurs; urines rares et de teinte acajou, selles décolorées : le taux de la cholestérine s'élevait à 3 gr. 50. La malade, fortement obèse, vit, en même temps, se développer dans des proportions insolites, une cellulite dont elle présentait déjà, avant d'être opérée, des signes manifestes. La région fessière, les cuisses, l'abdomen étaient bourrés de nodules dont quelques-uns atteignaient les dimensions d'une mandarine et qui tous étaient le siège d'une telle hyperalgie que le simple contact des vêtements, le frôlement des draps éveillaient de vives souffrances. Le traitement, comme celui du malade de l'observation précédente, consista en massages qui, grâce à l'emploi de l'Hédéryl comme substance lubrifiante, furent à peu près supportables : en même temps on soumit, non sans peine, la patiente à un régime basé sur l'emploi exclusif de légumes et de fruits et on lui administra, pour stimuler à la fois la diurèse et la cholérèse, un infusé d'*Orthosiphon stamineus* dont

mon éminent élève et ami F. DECAUX (de Vittel), a mis récemment en lumière les remarquables vertus uropoïétiques et de la poudre de *Curcuma xanthorrhiza* à la dose de 0 gr. 30 par jour. Au début du traitement, l'analyse du sang révéla une élévation de la cholestérinémie (4 grammes de cholestérine) : mais au bout de six jours le taux de cette substance diminua de moitié pour descendre à 1 gr. 75 le deuxième jour. Après trois semaines de traitement, la cellulite, sans avoir complètement disparu, était considérablement réduite et ne donnait plus lieu à aucune réaction douloureuse et les fonctions hépato-biliaires et rénales se faisaient suivant un rythme normal.

OBSERVATION VI

(Docteur LECLERC)

Ictère catarrhal.

Mademoiselle G. T., 18 ans, appartient à une famille où l'on relève de nombreux cas de cholélithiase. Son père a subi l'ablation d'une vésicule renfermant une douzaine de volumineux calculs; elle a deux tantes que des troubles cholémiques rendent tous les ans justiciables de cures de Vichy ou de Vittel. Dès l'âge de 5 ans, elle a fait une crise d'ictère, et, depuis, bien que de constitution assez robuste, elle souffre de douleurs qui affectent la région vésiculaire et qu'exacerbent, surtout au moment des règles, les moindres écarts de régime. Il y a six mois, nouvelle poussée d'ictère survenue à la suite de l'ingestion d'un entremets dans la composition duquel entraient des œufs d'une fraîcheur douteuse : vésicule augmentée

de volume et très sensible au toucher; lobe gauche du foie congestionné et douloureux; urines rares et renfermant des pigments biliaires; selles décolorées. Malgré la cessation assez rapide de l'ictère, la persistance des autres symptômes fit envisager la possibilité d'une cholélithiase; mais une radiographie permit d'écarter ce diagnostic et de rattacher la maladie à un état catarrhal de la vésicule avec stagnation de boues dans les voies biliaires, et l'on soumit la malade à l'usage du Temoe Lawaq à la dose de 0,15 de poudre avant chacun des deux repas, en y ajoutant, à cause de l'oligurie et de la présence d'albumine dans les urines, deux verres d'infusion d'*Orthosiphon stamineus* à prendre entre les repas. Sous l'influence de cette thérapeutique, les fonctions hépato-biliaires et rénales reprirent leur cours normal et la malade était complètement rétablie au bout de dix jours de traitement.

OBSERVATION VII

(Docteur LECLERC)

Cholestérolémie et cellulite.

Madame F. D., 45 ans, atteinte en 1930 de dysenterie pendant un séjour en Indochine, est revenue en France, il y a deux ans, conservant de l'entéro-colite muco-membraneuse avec cholécystite chronique. Bien que cet état n'entraîne ni réactions douloureuses hépatiques, ni troubles digestifs prononcés, son attention est attirée par de fréquentes migraines, par une céphalalgie orbito-frontale et surtout par une sensation pénible de gêne, d'em-

pâtement, ayant pour siège la partie postérieure du cou. La palpation de la nuque révèle, en effet, un « blindage » cellulitique de cette région avec sensibilité très marquée des nerfs sous-occipitaux d'Arnold, dont la pression exacerbe les phénomènes céphalalgiques. Etablissant une relation entre ces symptômes et les troubles hépatiques antérieurement constatés, je fais pratiquer un dosage du cholestérol sanguin, dont le taux atteint le chiffre de 3 gr. 60.

Comme dans l'observation IV, l'usage du Temoe Lawaq à la dose quotidienne de 0,50, après avoir, les huit premiers jours du traitement, augmenté la proportion de ce corps dans le sang, lui fait subir, au bout de quinze jours, une diminution de 1 gramme; le vingtième jour, on n'en trouve plus que 1 gr. 80. Concurremment avec cette action cholestérolitique, les symptômes subjectifs et objectifs s'amendent considérablement : les crises migraineuses diminuent de fréquence et d'intensité et l'on assiste à une désinfiltration progressive de la nuque dont, au bout d'un mois de traitement, les téguments ont recouvré leur souplesse et se laissent explorer sans qu'il s'y éveille de réaction douloureuse.

OBSERVATION VIII

(Docteur LECLERC)

Troubles dyspeptiques chez un cholémique.

Monsieur F. de C., 33 ans, est obligé par la situation qu'il occupe dans le monde politique d'assister à des banquets et d'y prendre une part que ses partisans lui repro-

cheraient d'être platonique, cela au détriment de ses voies digestives qui, à chacune de ses festivités, lui rappellent qu'il appartient à une famille de cholémiques: ces *monita temperantiæ* se manifestent ordinairement sous forme de pyrosis, de nausées, de migraines, de vertiges, de sensations douloureuses au point de Murphy avec irradiations à la région scapulaire droite et s'accompagnent d'une teinte subictérique des conjonctives: les urines sont alors sédimenteuses et rares. Pour parer à ces inconvénients, je conseille à Monsieur de C. de faire chaque mois une cure de quinze jours de Temoe Lawaq, à raison de 0,40 par jour, suivie d'une cure d'*Orthosiphon stamineus* de dix jours. Cette médication se montre d'une efficacité remarquable et permet au malade de faire face, sans être sérieusement incommodé, aux exigences de sa mission sociale.

OBSERVATION IX

(Docteur LECLERC)

Vertiges liés à une cholécystite chronique.

Madame H. D., 62 ans, atteinte depuis la ménopause d'une cholécystite qui, sans provoquer de grandes crises douloureuses, est caractérisée par des alternatives de constipation et de diarrhée, d'évacuations alvines dépigmentées ou, au contraire, fortement teintées de bile, est sujette à des vertiges qu'on ne peut rattacher ni à une perturbation de la pression artérielle qui est normale, ni à une lésion de l'appareil auditif, ni à des troubles des centres nerveux. L'analyse ayant révélé une élévation

du taux du cholestérol sanguin (3 gr.), on se trouve en droit de considérer comme tributaire d'un dysfonctionnement des voies excrétrices de la bile les vertiges qui, par leur intensité, par les vomissements qu'ils provoquent, par l'état d'obnubilation dans lequel ils plongent la malade, rappellent d'une façon frappante les symptômes qu'on observe au cours de naupathie. C'est en se basant sur cette conception pathogénique qu'on institue un traitement comportant, en plus de l'observation d'un régime strictement végétarien, l'absorption quotidienne de 200 gr. d'infusé à 20 % de rhizome de Temoe Lawaq : mais cette préparation répugnant à la malade, on lui substitue des cachets contenant 0,10 de poudre à la dose de 4 par jour. Au bout de deux semaines de cette médication, le taux du cholestérol sanguin n'est plus que de 1 gr. 75 et les vertiges s'atténuent pour cesser complètement à la fin de la troisième semaine.

OBSERVATION X

(Docteur LECLERC)

Obstruction intestinale par calcul biliaire.

Madame L. T., 55 ans, chez laquelle une radiographie avait révélé la présence d'un calcul de la vésicule, a fait, il y a deux mois, une violente crise hépatique ayant entraîné une grave colopathie avec phénomènes d'obstruction intestinale. La situation était d'autant plus critique que l'adiposité excessive de la malade jointe à des troubles cardio-rénaux très prononcés, s'opposait à toute ten-

tative d'intervention chirurgicale. On dut se contenter d'application de glace, d'injection de sérum glucosé et d'huile camphrée et des médicaments propres à calmer les spasmes extrêmement douloureux que déterminait cette affection dont l'évolution faisait envisager le pronostic le plus sombre. La malade, cependant, se trouva, au bout de dix jours, hors de danger mais conservant une cholécystite avec péricholécystite qui se traduisait par une augmentation considérable et un épaissement de la vésicule, par des douleurs persistantes au point de Murphy, par une constipation opiniâtre et par des spasmes ayant pour siège le cæcum et le côlon ascendant. Une nouvelle radiographie permit de constater que la vésicule ne contenait plus de calcul et de rattacher les accidents qui s'étaient produits à la migration de celui dont le premier examen avait révélé la présence. Il ne restait donc plus qu'à formuler un traitement destiné à combattre la cholécystite et la colopathie qui en résultent. C'est dans ce but qu'on prescrivit l'usage du Temoe Lawaq (0,50 de poudre par jour) associé à la belladone (30 gouttes de teinture *pro die* en 5 prises). Cette médication produisit les meilleurs effets car, au bout de quinze jours, la vésicule, infiniment moins sensible à la pression, avait diminué considérablement de volume et les troubles intestinaux s'étaient assez atténués pour que les évacuations alvines se fissent régulièrement sans éveiller de réactions spasmodiques.

OBSERVATION XI

(Docteur LECLERC)

Congestion du foie et dysménorrhée.

Mademoiselle S. M., 35 ans, de tempérament neuro-arthritique et sujette depuis la puberté à des troubles de la circulation veineuse, accuse à chaque époque menstruelle de violentes douleurs, affectant la région-lombaire et la fosse iliaque droite et s'irradiant le long des sciatiques : l'appendice est hors de cause et un examen gynécologique a prouvé l'intégrité absolue de l'appareil génital. Dix jours après l'apparition des règles, Mademoiselle S. M. souffre du foie qui se montre alors sensible à la palpation et déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Cette augmentation de volume s'accompagne de constipation, de migraines, de vertiges, de nausées; le flux menstruel ne s'établit que très péniblement : peu abondant au début, il donne lieu, au bout de trois jours, à des hémorragies avec émission de caillots et, pendant toute sa durée qui varie de cinq à sept jours, les symptômes douloureux sont assez accentués pour obliger la patiente à garder le lit. La situation s'est modifiée très avantageusement depuis qu'on l'a soumise à l'usage du Temoe Lawaq (un comprimé de 0,05, quatre fois par jour avant les repas) : le foie n'est plus congestionné et le flux sanguin a repris, quantitativement et qualitativement, un cours normal, sans être l'occasion de phénomènes douloureux.

OBSERVATION XII

(Inédite, en collaboration avec le Docteur LECLERC)

Angiocholite avec ictère.

Homme de 50 ans présentant, par sa profession de débitant, des habitudes d'éthylisme. Depuis trois ans se plaint de troubles dyspeptiques (pyrosis, méricisme, météorisme) avec anorexie et constipation : les selles sont le plus souvent décolorées, mais l'urine présente une teinte rouge foncé. Il y a un an, a fait une crise douloureuse ayant pour maximum d'intensité sur une ligne allant de la région sous-hépatique au pubis : on a d'abord suspecté une appendicite chronique : mais la localisation au point de Murphy, l'apparition d'un ictère, la dépigmentation plus accentuée des fèces, un prurit intense ont fait porter le diagnostic d'angiocholite avec congestion du foie. L'usage de la poudre de Temoe Lawaq à la dose de 1 gr. 50 a procuré, au bout de six jours, une amélioration marquée : cessation des phénomènes douloureux, recoloration des selles, disparition du prurit, retour de l'appétit, mieux général.

OBSERVATION XIII

(Inédite, en collaboration avec le Docteur LECLERC)

Cholécystite suite de couche.

Femme de 22 ans : à la suite de son premier accouchement fait une forte crise de cholécystite liée très vraisemblablement à la présence d'un calcul ou de boues de

la vésicule biliaire. Ce sont les phénomènes douloureux qui prédominent les premiers jours : ensuite s'installe un ictère prononcé ainsi qu'en témoignent la teinte des téguments, la dépigmentation des selles et la couleur foncée de l'urine qui est très rare (400 cc.) et sédimenteuse. On prescrit l'extrait hydro-alcoolique à la dose de 0,60 par jour sous forme de pilules de 0,10. Les phénomènes de rétention biliaire s'amendent rapidement : la diurèse se rétablit, les troubles subjectifs cessent au bout de huit jours de traitement.

OBSERVATION XIV

(Inédite, en collaboration avec le Docteur LECLERC)

Angiocholite suite d'entérite.

Un soldat de la Légion étrangère, âgé de 30 ans, à la suite d'une mauvaise hygiène alimentaire et d'excès de boisson, fait une entérite qui s'amende rapidement, mais laisse comme reliquat de la congestion du foie; la vésicule biliaire est volumineuse et très sensible à la palpation; teinte subictérique; poussées de cellulite très douloureuses le long du nerf fémoro-cutané droit. Une analyse du sang indique un taux élevé de cholestérol (3 gr. 20). L'oligurie est très marquée. On prescrit l'infusé de Temoe Lawaq à 5 % (3 tasses par jour). Amélioration très nette au bout de cinq jours, avec augmentation de la diurèse, atténuation des phénomènes d'hépatalgie; au bout de dix jours de traitement, le cholestérol sanguin est tombé à 2 grammes. La cellulite, suivant l'ex-

pression du malade, « *a fondu comme un morceau de glace* ».

*
**

Il est démontré par les observations qui précèdent, que le Temoe Lawaq possède une action cholagogue et cholérétique tout à fait certaine et que l'administration de la drogue non seulement augmente la sécrétion de la bile qui s'écoule plus facilement, mais encore rend à cette bile une constitution normale. D'autre part, le Temoe Lawaq diminue nettement l'hypercholestérolémie de telle sorte que le taux de la cholestérine du sang se rapproche peu à peu de la normale. Il n'est donc pas exagéré d'affirmer, comme l'a déjà fait notre Maître le Docteur LECLERC, que le Temoe Lawaq représente « une des acquisitions de la phytothérapie sur laquelle on peut le plus compter, dans tous les cas où il est nécessaire de renforcer l'action anti-toxique de la cellule hépatique et de faciliter à l'organe producteur de la bile sa mission physiologique ».

CONCLUSIONS

1° Le Temoe Lawaq, drogue employée empiriquement dans l'archipel malais comme cholagogue, est fourni par le rhizome d'une Zingiberacée, le *Curcuma xanthorrhiza* Roxburgh.

2° Cette drogue contient une huile essentielle qui est constituée par 1 % de camphre, 85 % d'un sesquiterpène spécial : le cyclo-isoprène-myrcène, enfin 5 % d'un alcool, le paratolyl-méthyl-carbinal.

3° Au point de vue pharmacologique, nous avons pu montrer que l'extrait alcoolique de *Curcuma xanthorrhiza* est beaucoup plus actif que les préparations aqueuses de cette drogue.

4° Aussi bien les préparations aqueuses que les préparations alcooliques, mais ces dernières beaucoup plus fortement, provoquent une chute de la pression artérielle qui est d'autant plus marquée que la dose injectée est plus forte.

5° Nous avons pu nous assurer expérimentalement que le *Curcuma xanthorrhiza* augmente considérablement, chez le chien, l'écoulement biliaire.

6° Chez l'homme, nous avons pu observer les heureux effets du *Curcuma xanthorrhiza* dans la cholécystite, l'angiocholite simple et l'angiocholite avec ictère.

7° Il ressort donc, d'une part de nos observations expérimentales chez l'animal, d'autre part de nos essais thérapeutiques sur l'homme que le *Curcuma xanthorrhiza* est un cholagogue puissant et inoffensif qui paraît agir d'une part sur la motricité de la vésicule biliaire, d'autre part en accroissant l'excrétion de la bile. Cette drogue est donc digne de l'attention des thérapeutes.

Vu

Le Doyen :
TIFFENEAU

Vu

Le Président de la Thèse :
LOEPER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY



53

FIGURE 1

Curcuma xanthorrhiza Roxburgh. Plante entière fleurie.

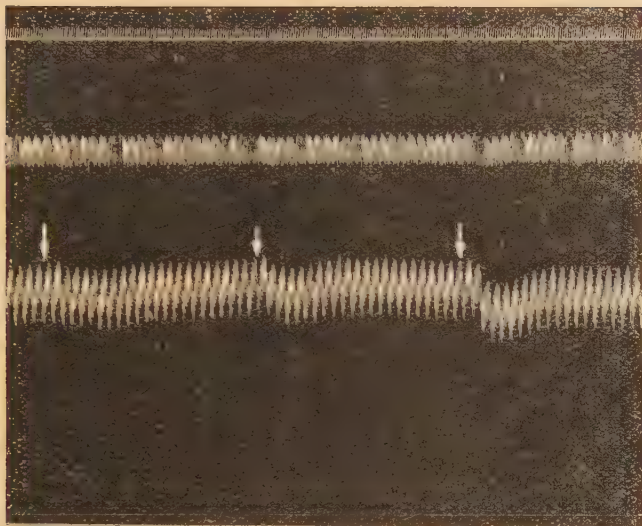


FIGURE 2 (Réduite de 40 pour 100)

CHIENNE. Poids : 10 kg. Anesthésie : chloralose à la dose de 12 cg. par kg. Respiration artificielle après vagotomie bilatérale.

1^{er} Trait : Temps en secondes.

2^e Trait : Volume du rein.

3^e Trait : Pression carotidienne.

4^e Trait : Repère de la pression carotidienne à 0 cm. de Hg.

INJECTIONS dans la saphène.

A la 1^{re} flèche de 1 cc.

A la 2^e flèche de 2 cc.

A la 3^e flèche de 5 cc. d'extract aqueux à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza*.



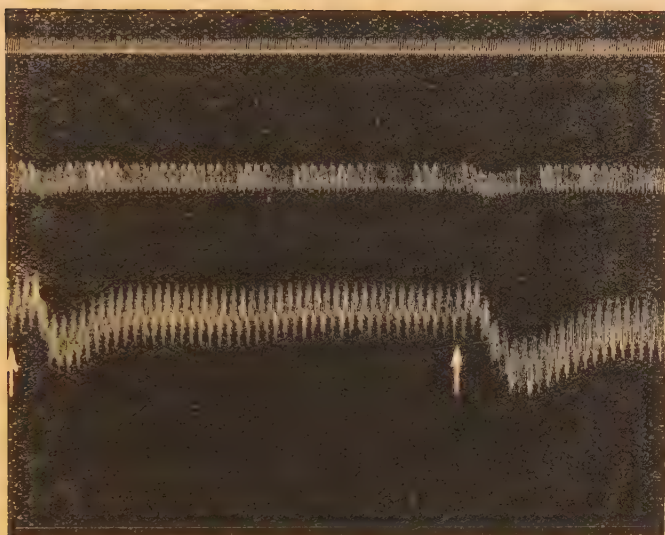


FIGURE 3 (Réduite de 40 pour 100)

CHIENNE. Poids : 10 kg. Anesthésie : chloralose à la dose de 12 cg. par kg. Respiration : artificielle après vagotomie bilatérale.

1^{er} Trait : Temps en secondes.

2^e Trait : Volume du rein.

3^e Trait : Pression carotidienne.

4^e Trait : Repère de la pression carotidienne à 0 cm. de Hg.

INJECTIONS dans la saphène.

A la 1^{re} flèche de 10 cc.

A la 2^e flèche de 20 cc. d'extrait aqueux à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza*.

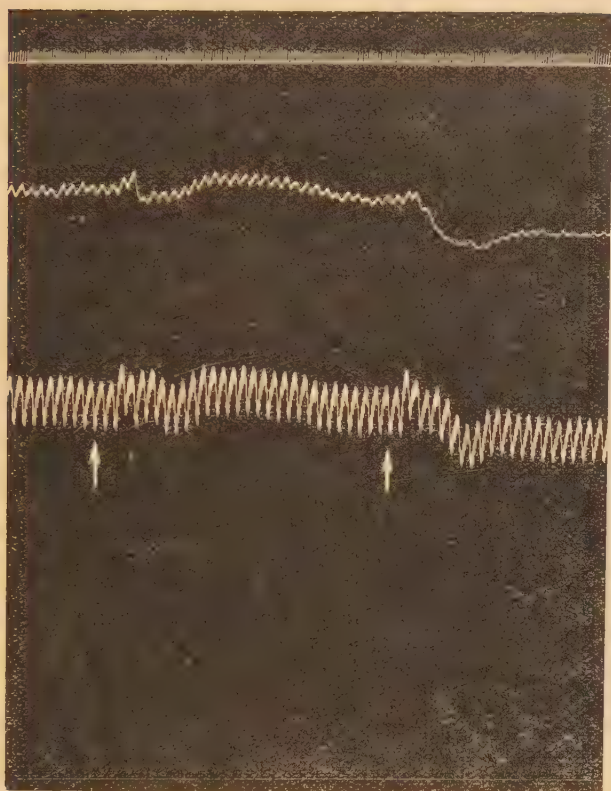


FIGURE 4 (Réduite de 35 pour 100)

CHIENNE. Poids : 10 kg. Anesthésie : chloralose à la dose de 12 cg. par kg. Respiration : artificielle après vagotomie bilatérale.

1^{er} Trait : Temps en secondes.

2^e Trait : Volume du rein.

3^e Trait : Pression carotidienne.

4^e Trait : Repère de la pression carotidienne à 0 cm. de Hg.

INJECTIONS dans la saphène.

A la 1^{re} flèche de 0 cc. 25.

A la 2^e flèche de 1 cc. d'extract.

A 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza* par l'alcool à 45°.



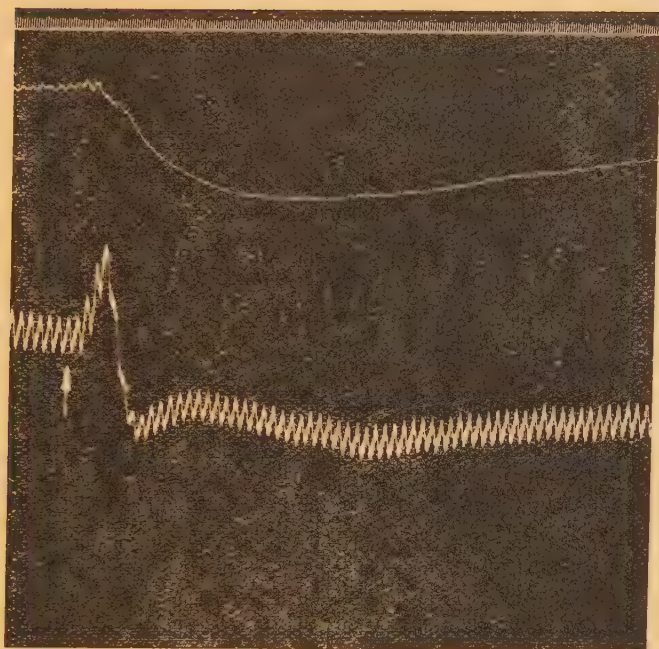


FIGURE 5 (Réduite de 40 pour 100)

CHIEN. Poids : 10 kg. *Anesthésie* : chloralose à la dose de 12 cg. par kg. *Respiration* : artificielle après vagotomie bilatérale.

1^{er} *Trait* : Temps en secondes.

2^e *Trait* : Volume du rein.

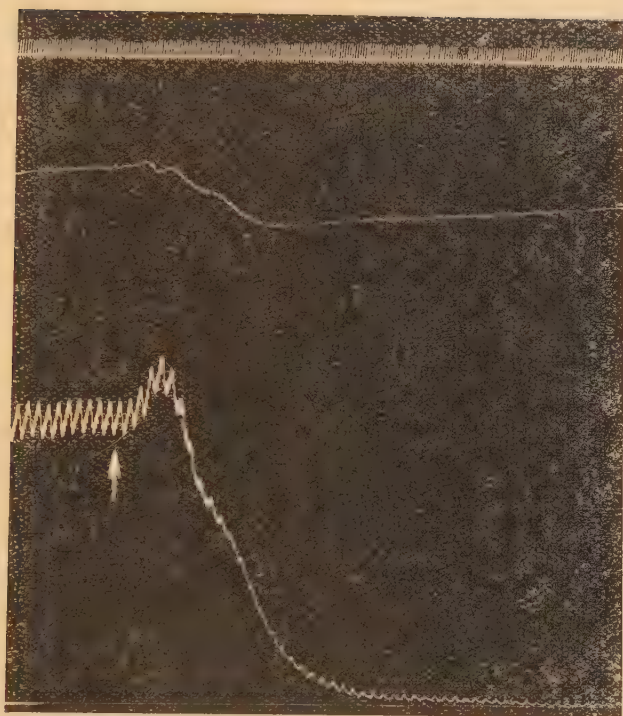
3^e *Trait* : Pression carotidienne.

4^e *Trait* : Repère de la pression carotidienne à 0 cm. de Hg.

INJECTION dans la saphène.

À la flèche de 20 cc. d'extrait à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza* par l'alcool à 45°.





FIGURÉ 6 (Réduite de 35 pour 100)

Suite de la figure 5

INJECTION dans la saphène.

A la flèche de 20 cc. d'extrait à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza* par l'alcool à 45°.



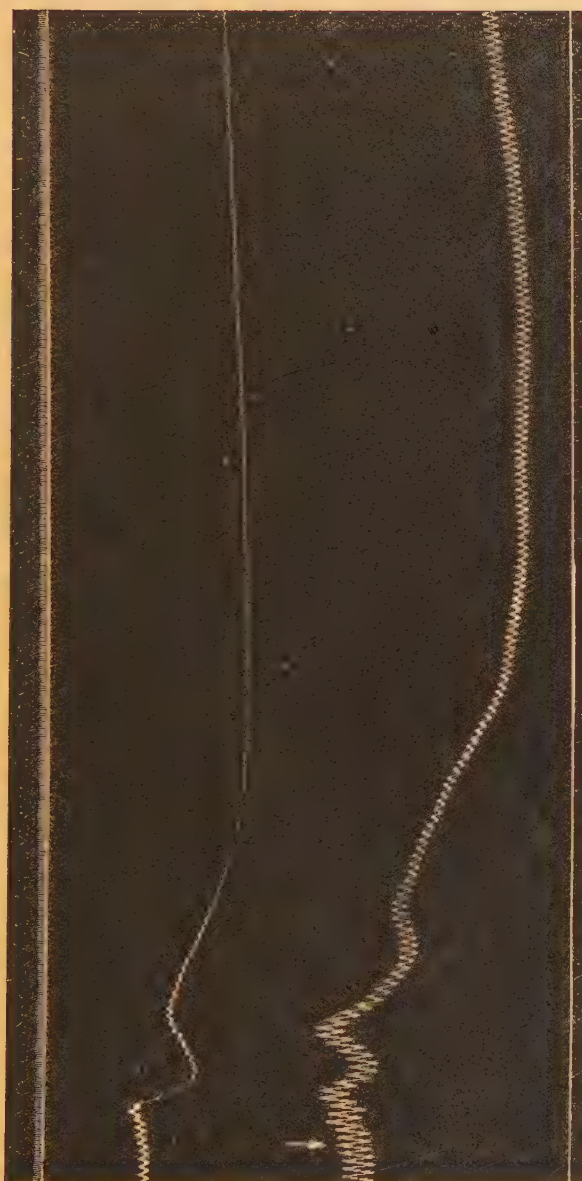


FIGURE 7 (Réduite de moitié)

CHIENNE. Poids : 9 kg. *Anesthésie* : chloralose à la dose de 12 cc. par kg. *Respiration* : artificielle après vagotomie bilatérale.

1^{er} *Trait* : Temps en secondes.

2^e *Trait* : Volume du rein.

3^e *Trait* : Pression carotidienne.

4^e *Trait* : Repère de la pression carotidienne à 0 cm. de Hg.

INJECTION dans la saphène.

A la flèche de 0 cc. 9 d'extrait à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza* par l'alcool à 45°.





FIGURE 8 (Réduire de 40 pour 100)

CHIEN. Poids : 10 kg. Anesthésie : chloralose à la dose de 12 cc. par kg.

1^{er} Trait : Temps en secondes.

2^e Trait : Mouvements respiratoires.

3^e Trait : Pression carotidienne.

4^e Trait : Repère de la pression carotidienne à 4 cm. de 14.

INJECTIONS dans la saphène.

A la 1^{re} flèche de 0 cc. 5.

A la 2^e flèche de 5 cc. d'extrait à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza* par l'alcool à 45°.





FIGURE 9 (Réduite de 40 pour 100)

CHIEN. Poids : 11 kg. Anesthésie : chloralose à la dose de 12 cg. par kg.

1^{er} Trait : Temps en secondes.

2^e Trait : Mouvements respiratoires.

3^e Trait : Pression carotidienne.

4^e Trait : Repère de la pression carotidienne à 2 cm. de Hg.

INJECTION dans la saphène.

A la flèche de 22 cc. d'extrait à 1 pour 8 de *Curcuma ganthorrhiza* par l'alcool à 45°.

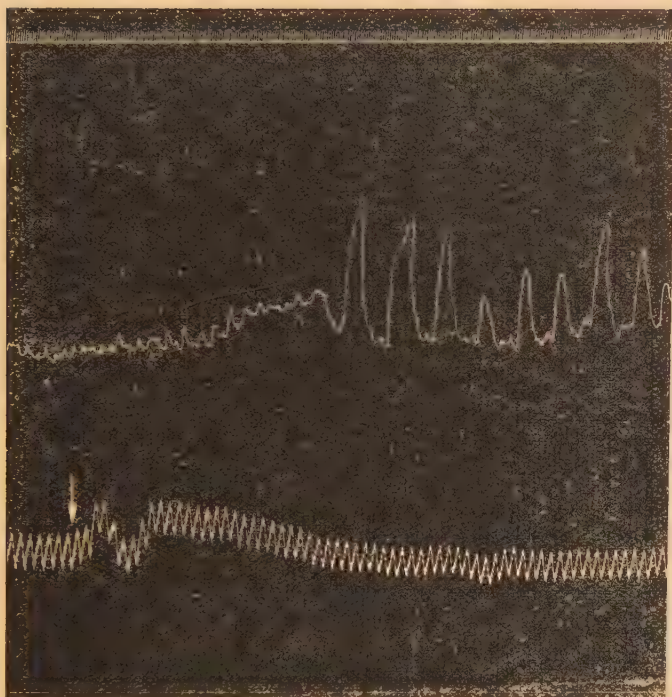


FIGURE 10 (Réduite de 40 pour 100)

CHIEN. Poids : 20 kg. Anesthésie : chloralose à la dose de 12 cg. par kg. Respiration : artificielle après vagotomie bilatérale.

1^{er} Trait : Temps en secondes.

2^e Trait : Contraction de la musculature circulaire de l'intestin grêle.

3^e Trait : Pression carotidienne.

4^e Trait : Repère de la pression carotidienne à 0 cm. de Hg. INJECTION dans la saphène.

A la flèche de 1 cc. d'extrait à 1 pour 8 de *Curcuma xantorrhiza* par l'alcool à 45°.

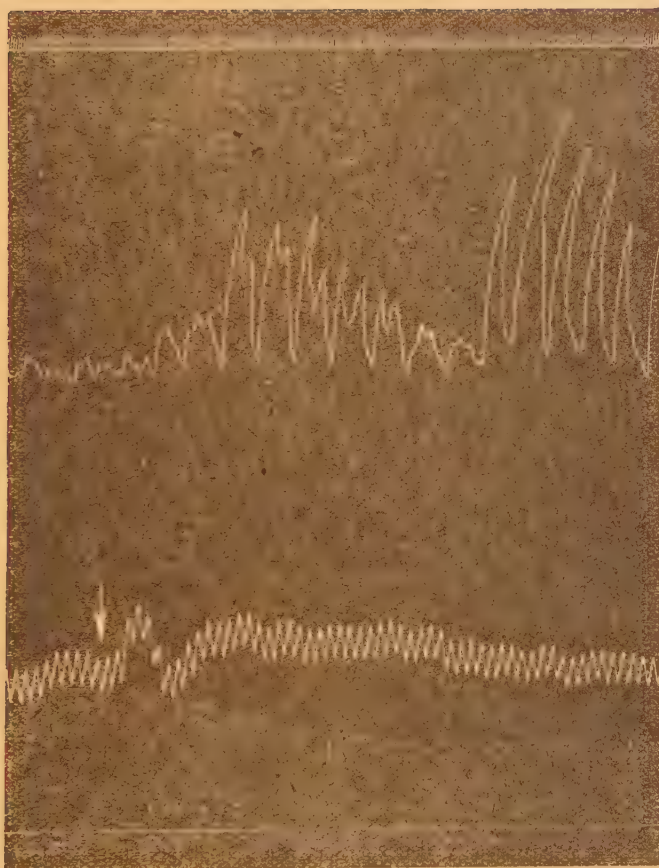


FIGURE 11 (Réduite de 35 pour 100)

CHIEN. Poids : 10 kg. *Anesthésie* : chloralose à la dose de 12 cg. par kg. *Respiration* : artificielle après vagotomie bilatérale.

1^{er} *Trait* : Temps en secondes.

2^e *Trait* : Contraction de la musculature vésiculaire de l'intestin.

3^e *Trait* : Pression carotidienne.

4^e *Trait* : Repère de la pression carotidienne à 0 cm. de Hg.

INJECTION dans la saphène.

A la flèche de 0 cc. 5 d'extrait à 1 pour 8 de *Curcuma xanthorrhiza* par l'alcool à 45°.

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris xiv^e



